

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/000269 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/53, A61P 25/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06309

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juni 2002 (10.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 30 151.0 22. Juni 2001 (22.06.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, BG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE). ERGÜDEN, Jens-Kerim [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Str. 2, 42489 Wülfrath (DE). BAUSER, Marcus [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). BURKHARDT, Nils [DE/DE]; Hügelstr. 53, 40589 Düsseldorf (DE). FLUBACHER, Dietmar [DE/DE]; Schongauer Weg 57, 79110 Freiburg (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, 51427 Bergisch Gladbach (DE). GERLACH, Irene [DE/DE]; Kronenburger Str. 15, 50935 Köln (DE). HINZ, Volker [DE/DE]; Oldenburger Str. 76, 50737 Köln (DE). JORK, Reinhard [DE/DE]; Spulerweg 43, 42781 Haan (DE). NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstr. 29, 42287 Wuppertal (DE). REPP, Thorsten-Oliver [DE/DE]; In der Flecht 10, 50389 Wesseling (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). STOLTEFUß, Jürgen [DE/DE]; Parkstr. 20, 42781 Haan (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESellschaft; 51368 Leverkusen (DE).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/000269 A2

(54) Title: NOVEL USE FOR PDE 10A INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG FÜR PDE 10A-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to the use of PDE 10A inhibitors for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of neurodegenerative diseases, especially Parkinson's disease.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von PDE 10A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere des Parkinson-Syndroms.

### Neue Verwendung für PDE 10A-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft die Verwendung von PDE 10A-Inhibitoren zur Herstellung  
5 eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen  
Erkrankungen, insbesondere des Parkinson-Syndroms.

Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten intrazellu-  
lären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und cAMP  
10 spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11 Phospho-  
diesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1 – 7: Beavo et al. *Mol. Pharmacol.*  
1994, 399-405; PDE 8- 10: Soderling und Beavo *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12,  
174-179; PDE 11: Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97, 3702-  
3707).

15 Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP. Transkribierte PDE 10A  
wurde vor allem in den Putamen- und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie  
in Schilddrüsen- und Hodengewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe  
wird die PDE 10A-mRNA außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie  
20 beispielsweise in Geweben von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren expri-  
miert.

Das Parkinson-Syndrom ist eine chronische, progressive Erkrankung des zentralen  
Nervensystems. Sie wird verursacht durch die Degeneration dopaminergener Neurone  
25 in der Substantia nigra, welche den Neurotransmitter Dopamin produzieren und  
freisetzen. Die daraus resultierende Verringerung der dopaminergen Neurotrans-  
mission führt zu massiven Dysfunktionen des extrapyramidalen Systems der  
Bewegungskontrolle. Diese Störungen betreffen nicht nur die Basalganglien sondern  
auch andere eng verknüpfte Gehirnareale.

Mehrere Formen des Parkinson-Syndroms werden unterschieden: das idiopathische oder primäre Parkinson-Syndrom, das symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrom sowie Sonderformen des Parkinson-Syndroms wie beispielsweise der Parkinson-Demenz-ALS-Komplex oder das Parkinson-plus-Syndrom (Pschyrembel  
5 Klinisches Wörterbuch, 257.Aufl., de Gruyter; Berlin, 1994; S.1153, Stichwort ‚Parkinson-Syndrom‘).

Die Ätiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist immer noch weitgehend unbekannt. Zunehmende Evidenzen deuten jedoch darauf hin, dass der Zelltod  
10 dopaminerg Neurone der Substantia nigra durch Apoptose in Folge mitochondrialer Fehlfunktionen zustande kommt. Neben genetischen Störungen, werden auch erhöhte Glutamat Spiegel und/oder eine defiziente Versorgung mit neurotrophen Faktoren als Ursache für die mitochondrialen Fehlfunktionen diskutiert.

15 Die derzeit klinisch verwendeten Therapeutika für das Parkinson-Syndrom verfolgen in der Mehrzahl einen rein symptomatischen Ansatz. Ziel dieser Therapien ist entweder die direkte Substitution des fehlenden Dopamins durch ein Dopaminvorläufermolekül (L-DOPA), das im Körper zu Dopamin metabolisiert wird, oder aber die Stimulation defizitärer dopaminerg Neurotransmissionsprozesse mittels Ago-  
20 nisten an Dopaminrezeptoren oder durch Verminderung des Dopaminabbaus (MAO-Inhibitoren, COMT-Inhibitoren). Alle derzeitigen Therapien sind jedoch durch starke Nebenwirkungen (z.B. Dyskinesien, Psychosen, Schlafstörungen) oder langfristigen Wirkungsverlust gekennzeichnet.

25 Über einen nicht näher spezifizierten Zusammenhang zwischen PDE 10A und juvenilem Parkinsonismus hat bereits Fujishige (*J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 18438-18445) spekuliert.

Aus der WO 01/29199 ist eine als 22045 bezeichnete, zu PDE 10A homologe,  
30 cyclische Nucleotid-Phosphodiesterase bekannt. Gemäß der WO 01/29199 können mit Modulatoren der Konzentration oder Aktivität dieser PDE bestimmte

Erkrankungen untersucht werden. Unter einer Vielzahl von Krankheiten sind  
Gehirnerkrankungen, u.a. auch Parkinsonismus, aufgelistet (S.19, Z.32).

Die WO 01/24781 (S.33) schlägt die Behandlung von neuronalen Dysfunktionen, wie  
5 beispielsweise der Huntingtonschen Krankheit, durch Hochregulierung der PDE  
10A-Aktivität vor. Als weitere behandelbare, neuronale Erkrankung wird u.a. die  
Parkinsonsche Krankheit genannt. Pharmakologisch entspricht jedoch die Hoch-  
regulierung der PDE 10A-Aktivität dem Gegenteil einer PDE 10A-Inhibition.

10 Unerwarteterweise wirken aber gerade selektive PDE 10A-Inhibitoren in Tier-  
modellen für neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere das Parkinson-  
Syndrom.

Außerdem wird zum ersten Mal gezeigt, dass selektive PDE 10A-Inhibitoren in Tier-  
15 modellen für das Parkinson-Syndrom wirken.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von PDE 10A-Inhibitoren  
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder von neurodege-  
nerativen Erkrankungen, insbesondere des Parkinson-Syndroms, insbesondere des  
20 idiopathischen Parkinson-Syndroms.

Dabei werden solche PDE 10A-Inhibitoren bevorzugt, welche im unten angegebenen  
Test PDE 10A mit einem  $IC_{50}$  von weniger als 1  $\mu M$ , bevorzugt weniger als 0,1  $\mu M$   
inhibieren.

25 Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen PDE 10A-Inhibitoren auch selektiv  
gegenüber anderen PDEs, besonders bevorzugt gegenüber PDE 1C, 2A, 3B, 4B, 5A  
und 7B. Ganz besonders bevorzugt hemmen die erfindungsgemäßen Verbindungen  
PDE 10A mindestens um den Faktor 10 stärker als die anderen PDEs, d.h. der  $IC_{50}$ -  
30 Wert liegt für PDE 10A um mindestens den Faktor 10 niedriger als der für die  
anderen PDEs gemessene  $IC_{50}$ -Wert.

Die Messungen der  $IC_{50}$ -Werte für die PDEs erfolgt nach den unten angegebenen Bedingungen. PDE 10A-Inhibitoren mit dem oben beschriebenen Eigenschaftsprofil können mit diesen Assays identifiziert werden.

5

#### **Inhibition der PDE 10A**

PDE 10A (WO 01/29199, Fig.1A) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-Bac<sup>TM</sup> Baculovirus Expressionssystems von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM  $MgCl_2$ , 1.5 mM EDTA, 10 % Glycerin plus 20  $\mu$ L Protease Inhibitor Cocktail Set III [CalBiochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert. Der Überstand (PDE 10A-Präparat) wird gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.

Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 10A in 100 % DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200  $\mu$ M bis 1.6  $\mu$ M hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4  $\mu$ M bis 0.032  $\mu$ M). Jeweils 2  $\mu$ L der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorgelegt. Anschließend werden 50  $\mu$ L einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 10A-Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70 % des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM  $MgCl_2$ , 1.7 mM EDTA, 0.2 % BSA). Das Substrat, [5',8-<sup>3</sup>H]-cAMP (1  $\mu$ Ci/ $\mu$ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM  $MgCl_2$ , 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 $\mu$ Ci/ $\mu$ L verdünnt. Durch Zugabe von 50  $\mu$ L (0.025  $\mu$ Ci) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet.

Die Testansätze werden für 60 min bei Raumtemperatur inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 µL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei Raumtemperatur stengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC<sub>50</sub>-Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Beispiel 1 inhibiert unter diesen Bedingungen PDE 10A mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 35nM.

#### **Inhibition der PDEs 1 – 5 und 7**

Rekombinante PDE 1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM\_005020), PDE 2A (Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE 3B (Miki et al. *Genomics* 1996 36, 476-485), PDE 4B (Bolger et al. *Mol. Cell. Biol.* 1993 13, 6558-6571), PDE 5A (GenBank/EMBL Accession Number: AJ004865) und PDE 7B (Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000 97, 472-476) werden mit Hilfe des pFASTBAC Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE 3B, PDE 4B, und PDE 7B wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an rekombinanter PDE1C, PDE2A und PDE5A wird das Protokoll wie folgt angepasst: Bei PDE 1C werden zusätzlich Calmodulin 10<sup>-7</sup> M und CaCl<sub>2</sub> 3mM zum Reaktionsansatz gegeben. PDE 2A wird im Test durch Zugabe von cGMP 1 µM stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE 5A wird als Substrat [8-<sup>3</sup>H]-cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) eingesetzt.

Beispiel 1 inhibiert die PDE 1C, 2A, 3B, 4B, 5A und 7B mit IC<sub>50</sub>-Werten von 2µM, >10µM, >4µM, 2,5µM, 10µM bzw. 3,8µM.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung des Parkinson-Syndroms kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

#### 6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

Das Krankheitsbild des Parkinson-Syndroms kann zu großen Teilen simuliert werden, indem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird. 30 Minuten vor der Läsion wird den Tieren Pargyline (50 mg/kg i.p.) und Desmethylinipramine HCl (25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Unter Narkose erfolgt dann die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission indem die Versuchstieren eine einmalige stereotaktische Injektion von 8 µg 6-OH-DA erhalten. Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, -2.7 mm ventral. In der Verum-Gruppe wurden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Testsubstanz behandelt.

20

Die motorischen Ausfälle der läsionierten Ratten wurden mit den folgenden Tests wie in der jeweiligen Literatur beschrieben quantifiziert:

- a) Staircase Test (Motorik-Test der Vorderextremität): Barnéoud et al: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.
- b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test): Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu<sub>5</sub> receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

30

- c) Zugkraftmessung der Vorderextremitäten: Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 - 4.

5

Beispiel 1 verbesserte die Motorik der Vorderextremitäten im Staircase-Test in einem Dosisbereich von 0,3 bis 3,0 mg/kg bid p.o. In einem vergleichbaren Dosisbereich wurden auch die anderen Versuchparameter, nämlich Balanciertest und Zugkraftmessung, positiv beeinflusst.

10

#### **MPTP-Maus - Modell**

Die neuroprotektive in vivo- Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in einem Mausmodell für das Parkinson-Syndrom, dem sogenannten MPTP-Modell gezeigt. MPTP (=1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) ist ein Neurotoxin, das bei Menschen und Tieren die für das Parkinson-Syndrom charakteristische Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und die Parkinsonismustypischen Motorsymptome verursacht.

15

Den Mäusen wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, je 4mg/kg MPTP i.p. appliziert (Methode modifiziert nach Bezard E. et al., Kinetics of nigral degeneration in a chronic model of MPTP-treated mice, *Neurosci. Lett.* 1997, 234, 47-50). Die Versuchstiere zeigen danach eine verringerte Anzahl dopaminergener Neurone in der Substantia nigra pars compacta.

20

Durch eine histologische Untersuchung am zehnten Tag nach MPTP-Injektion wird das Ausmaß der Zellschädigung quantifiziert. Dopaminerge Neurone werden dazu immunhistochemisch sichtbar gemacht als Zellen, die das im Dopamin-Stoffwechsel essentielle Enzym Tyrosinhydroxylase enthalten und schliesslich mit Hilfe eines Computerprogrammes quantitativ erfasst (Nelson E.L. et al., Midbrain dopaminergic

25

30



neurons in the mouse: computer assisted mapping. *J. Comp. Neurol.* 1996, 369, 361-371).

5 Mäuse, die ab dem ersten Tag der MPTP-Intoxikation über 10 Tage hinweg Beispiel 1 in einer Dosis von 3 mg/kg bid p.o. erhielten, besaßen signifikant mehr dopaminerge Neurone in der Substantia nigra pars compacta als Kontrolltiere, die nur MPTP erhalten hatten.

10 Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen  
15 Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung  
20 von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über  
25 Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht  
30 zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

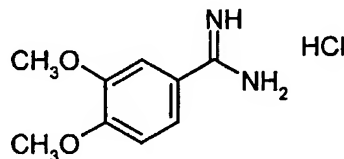
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt.

- 5 So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazin (Beispiel 1) wurde wie folgt hergestellt:

a) *3,4-Dimethoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid*

5



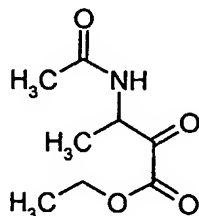
21,4 g (400 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihalskolben mit Thermo-  
meter, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argonatmosphäre in  
10 200 ml wasserfreiem Toluol suspendiert und auf 0°C gekühlt. 400 mmol Trimethyl-  
aluminium (200 ml 2 M Lösung in Hexan) werden zugetropft, und der Ansatz wird  
bei Raumtemperatur gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (ca.  
1,5 h). Eine Lösung von 33,6 g (200 mmol) 3,4-Dimethoxybenzonitril in 100 ml  
trockenem Toluol wird zugetropft und die Reaktionsmischung 18 h bei 80°C gerührt.

15

Nach dem Abkühlen wird die Mischung bei -10°C tropfenweise mit 60 ml Methanol  
versetzt und im Anschluss 90 min bei RT kräftig gerührt. Der Ansatz wird abgesaugt  
und der Rückstand mit Methanol (5 x 200 ml) gewaschen. Das Filtrat wird eingengt,  
der Rückstand mit Methanol/Diethylethergemisch und Diethylether gewaschen und  
20 der erhaltene Feststoff (Ausbeute: 28,2 g) getrocknet. Die Waschphasen werden ein-  
geengt, in Ethanol aufgenommen und mit Aktiv-Kohle entfärbt. Die Aktiv-Kohle  
wird abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der erhaltene Rückstand wird mit Diethyl-  
ether versetzt und abgesaugt. Man erhält weitere 11,2 g Produkt.

25 Gesamtausbeute 92 % d. Th.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.45 (d,  
1H), 7.47-7.53 (m, 1H).

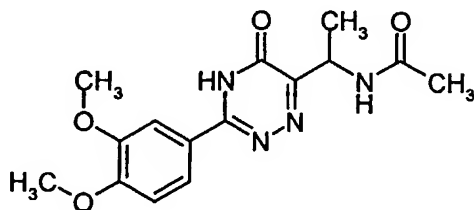
b) *Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat*

5

N-Acetyl-Alanin (4,92 g, 37, 5 mmol), 9,10 ml Pyridin und 150 mg DMAP werden in 200 ml THF gelöst und die Lösung zum Sieden gebracht. In der Siedehitze werden 8,6 ml (10,5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft, nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktions-

10 Mischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester (4 x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst weiter umgesetzt.

15 c) *N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-acetamid*



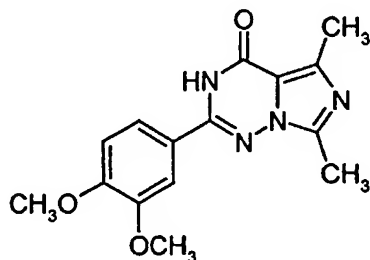
3,4-Dimethoxybenzolcarboximidamid-Hydrochlorid (5,42 g, 25 mmol) wird in 100 ml Ethanol vorgelegt. 1,34 ml Hydrazinhydrat (1,34 g, 27,5 mmol) werden zugegeben und der Ansatz 3 h bei 45°C gerührt. Nach dieser Zeit wird Ethyl 3-(acetylamino)-2-oxobutanoat in 50 ml Ethanol zugegeben und die Reaktionsmischung 6 h bei 80°C Badtemperatur, anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingengt und der Rückstand flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan/Methanol 40:1 bis 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,85 g (35 % d. Th.), amorpher Feststoff.

Fp.: 218°C

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.35 (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.00 (quint, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.59-7.77 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 13.93 (s, 1H).

d) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



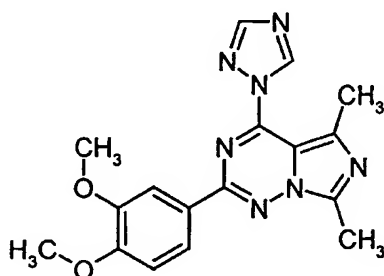
N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid (2,60 g, 8,13 mmol) wird in 100 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt und die Lösung mit 0,19 ml (2,04 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Der Ansatz wird 24 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt der Rückstand mit Wasser (2 x 50 ml) und Diethylether (50 ml) gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,90 g (77 % d. Th.)

- 13 -

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.55 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.13 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H).

e) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



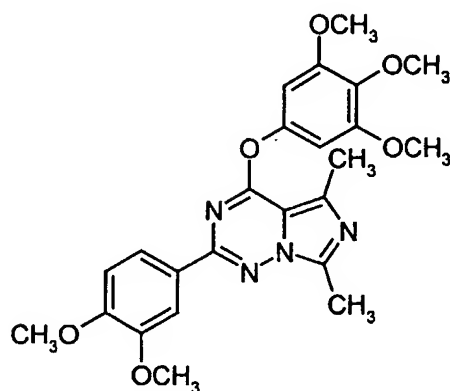
0,53 ml (879 mg, 5,67 mmol) Phosphorylchlorid werden unter Argon zu einer  
Lösung von 568 mg (1,89 mmol) N-{1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-4,5-di-  
hydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid in 80 ml trockenem Pyridin bei 0°C zuge-  
tropft und der Ansatz für 20 min gerührt. Anschließend wird bei 0°C eine Lösung  
von 3,33 g (47 mmol) 1,2,4-Triazol in 80 ml trockenem Pyridin zugegeben und der  
Ansatz nach beendeter Zugabe bei RT für 16 h gerührt. Die dunkelrote Reaktions-  
mischung wird eingeeengt, der Rückstand mit 150 ml Eiswasser versetzt, und die  
Mischung mit Dichlormethan extrahiert (3 x 100 ml). Die vereinigten organischen  
Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum ent-  
fernt. Der Rückstand wird flash-chromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlor-  
methan/Methanol 40:1). Man erhält 238 mg (36 % d. Th.) an Produkt.

MS (ESI): 352 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.81 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (q, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).

Fp.: 220°C

f) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Eine Lösung von 208 mg (1,85 mmol) Kalium tert.-Butylat, 682 mg (3,70 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol und 650 mg (1,85 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin in 120 ml Pyridin werden für 16 h in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mit 2 N Salzsäure (3 x 50 ml) und ges. Natriumchlorid-Lsg. (50 ml), trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt zunächst flash-chromatographisch (Laufmittelgradient Dichlormethan-Dichlormethan / Methanol 20:1), anschließend durch HPLC, und trocknet in Hochvakuum.

15

Ausbeute: 525 mg (61 % d. Th.)

Fp.: 184°C;

20

MS (DCI): 467 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 9H), 6.84 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H).

**Patentansprüche**

1. Verwendung von PDE 10A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen.  
5
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die neurodegenerative Erkrankung das Parkinson-Syndrom ist.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der PDE 10A-Inhibitor einen  
10  $IC_{50}$ -Wert von weniger als  $1\mu M$  hat.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der PDE 10A-Inhibitor einen  $IC_{50}$ -Wert von weniger als 100nM hat.
- 15 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der PDE 10A-Inhibitor selektiv gegenüber anderen Phosphodiesterasen ist.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der PDE 10A-Inhibitor selektiv gegenüber PDE 1C, 2A, 3B, 4B, 5A und 7B ist.  
20
7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6, wobei der PDE 10A-Inhibitor um mindestens den Faktor 10 potenter die PDE 10A als die anderen Phosphodiesterasen inhibiert.
- 25 8. Verwendung von PDE 10A-Inhibitoren nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe des idiopathischen Parkinson-Syndroms.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/000269 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/53**,  
A61P 25/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06309

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juni 2002 (10.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 30 151.0 22. Juni 2001 (22.06.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **NIEWÖHNER, Ulrich** [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929 Wermelskirchen (DE). **ERGÜDEN, Jens-Kerim** [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Str. 2, 42489 Wülfrath (DE). **BAUSER, Marcus** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). **BURKHARDT, Nils** [DE/DE]; Hügelstr. 53, 40589 Düsseldorf (DE). **FLUBACHER, Dietmar** [DE/DE]; Schongauer Weg 57, 79110 Freiburg (DE). **FRIEDL, Arno** [DE/DE]; Im Hilgersfeld 53, 51427 Bergisch Gladbach (DE). **GERLACH, Irene** [DE/DE]; Kronenburger Str. 15, 50935 Köln (DE). **HINZ, Volker** [DE/DE]; Oldenburger Str. 76, 50737 Köln (DE). **JORK, Reinhard** [DE/DE]; Spulerweg 43, 42781 Haan (DE). **NAAB, Paul** [DE/DE]; Amalienstr. 29, 42287 Wuppertal (DE). **REPP, Thorsten-Oliver** [DE/DE]; In der Flecht 10, 50389 Wesseling (DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz** [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal (DE). **STOLTEFUß, Jürgen** [DE/DE]; Parkstr. 20, 42781 Haan (DE).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 3. April 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(54) Title: NOVEL USE FOR PDE 10A INHIBITORS

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG FÜR PDE 10A-INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to the use of PDE 10A inhibitors for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of neurodegenerative diseases, especially Parkinson's disease.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von PDE 10A-Inhibitoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere des Parkinson-Syndroms.

WO 03/000269 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 02/06309A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/53 A61P25/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 457 671 A (FIDIA SPA) 21 November 1991 (1991-11-21) page 2, line 24 - line 30 page 3, line 20 - line 23 claims 1,3,5-8	1-8
X	--- MONTOLIU CARMINA ET AL: "Role of cyclic GMP in glutamate neurotoxicity in primary cultures of cerebellar neurons." NEUROPHARMACOLOGY, vol. 38, no. 12, December 1999 (1999-12), pages 1883-1891, XP002219921 ISSN: 0028-3908 paragraph '0001!; figure 4 --- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2002

Date of mailing of the international search report

03/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leutner, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/EP 02/06309

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 19173 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR (HU)) 20 July 1995 (1995-07-20) page 7, line 29 -page 8, line 13 page 9, line 3 -page 9, line 28 claims 1,5,6,15,16 ---	1-8
X	WO 01 24781 A (NOVANEURON INC (CA)) 12 April 2001 (2001-04-12) cited in the application claims 1,4,5 ---	1-8
E	EP 1 250 923 A (PFIZER PROD INC) 23 October 2002 (2002-10-23) the whole document ---	1-8
A	KOTOMI FUJISHIGE ET AL: "Cloning and Characterization of a Novel Human Phosphodiesterase that hydrolyses both cAMP and cGMP (PDE10A)" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. (MICROFILMS), AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 274, no. 26, 25 June 1999 (1999-06-25), pages 18438-18445, XP002197149 abstract; table 2 ---	1-8
A	SODERLING ET AL: "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 96, 8 June 1999 (1999-06-08), pages 7071-7076, XP002139277 ISSN: 0027-8424 table 1 ---	1-8
A	LOUGHNEY K ET AL: "Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase" GENE, ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS. AMSTERDAM, NL, vol. 234, no. 1, 24 June 1999 (1999-06-24), pages 109-117, XP004176895 ISSN: 0378-1119 abstract; table 1 --- -/-	1-8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/EP 02/06309

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2000 SEEGER T F ET AL: "PDE10A mRNA in situ hybridization mapping in the rodent brain: apparent co-localization with dopaminoceptive neurons." Database accession no. PREV200100096813 XP002219920 abstract &amp; SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 26, no. 1-2, 2000, pages Abstract No.-345.10, 30th Annual Meeting of the Society of Neuroscience; New Orleans, LA, USA; November 04-09, 2000 ISSN: 0190-5295</p> <p>-----</p>	1-8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 02/06309

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  

**see further information PCT/ISA/210**
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The present Claims 1-8 relate to a group of substances which are characterised by a desirable particularity or property, namely the inhibition of the enzyme phosphodiesterase 10A.

Claim 1 lacks the requisite clarity (PCT Article 6) since an attempt is made to define the substances by the desired action mechanism. It is not currently possible for a person skilled in the art to establish an exhaustible list of all the substances comprising PDE10A inhibitory properties since the enzyme *per se* was discovered only a few years ago and experimental tests searching for agonists and antagonists are only just being carried out. It can be assumed that substances that are already known prove to be PDE10A inhibitors. Furthermore, the present application describes substances as PDE10A inhibitors which are not known as such. Accordingly, a person skilled in the art would not recognise the compounds presented in the examples of the present application as "PDE10A inhibitors". Therefore, a reasonable search covering the entire range of protection sought is impossible. The search was therefore directed to the parts of the claims that appeared clear, supported or disclosed in the above sense, that is the examples indicated in the present application as well as inhibitors of PDE10 that are already known: IBMX, dipyridamole, papaverine, SCH 51866 and E4021.

The applicant is advised that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 02/06309

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0457671	A	21-11-1991	IT 1239064 B EP 0457671 A2 JP 4226918 A	20-09-1993 21-11-1991 17-08-1992
WO 9519173	A	20-07-1995	HU 71408 A2 AU 1544195 A WO 9519173 A1	28-11-1995 01-08-1995 20-07-1995
WO 0124781	A	12-04-2001	AU 7766300 A WO 0124781 A2 EP 1223937 A2	10-05-2001 12-04-2001 24-07-2002
EP 1250923	A	23-10-2002	AU 3440902 A EP 1250923 A2	24-10-2002 23-10-2002

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/53 A61P25/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 457 671 A (FIDIA SPA) 21. November 1991 (1991-11-21) Seite 2, Zeile 24 - Zeile 30 Seite 3, Zeile 20 - Zeile 23 Ansprüche 1,3,5-8	1-8
X	--- MONTOLIU CARMINA ET AL: "Role of cyclic GMP in glutamate neurotoxicity in primary cultures of cerebellar neurons." NEUROPHARMACOLOGY, Bd. 38, Nr. 12, Dezember 1999 (1999-12), Seiten 1883-1891, XP002219921 ISSN: 0028-3908 Absatz '0001!; Abbildung 4 --- -/-	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. November 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/12/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leutner, S



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 19173 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR (HU)) 20. Juli 1995 (1995-07-20) Seite 7, Zeile 29 -Seite 8, Zeile 13 Seite 9, Zeile 3 -Seite 9, Zeile 28 Ansprüche 1,5,6,15,16 ---	1-8
X	WO 01 24781 A (NOVANEURON INC (CA)) 12. April 2001 (2001-04-12) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4,5 ---	1-8
E	EP 1 250 923 A (PFIZER PROD INC) 23. Oktober 2002 (2002-10-23) das ganze Dokument ---	1-8
A	KOTOMI FUJISHIGE ET AL: "Cloning and Characterization of a Novel Human Phosphodiesterase that hydrolyses both cAMP and cGMP (PDE10A)" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. (MICROFILMS), AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 274, Nr. 26, 25. Juni 1999 (1999-06-25), Seiten 18438-18445, XP002197149 Zusammenfassung; Tabelle 2 ---	1-8
A	SODERLING ET AL: "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, Bd. 96, 8. Juni 1999 (1999-06-08), Seiten 7071-7076, XP002139277 ISSN: 0027-8424 Tabelle 1 ---	1-8
A	LOUGHNEY K ET AL: "Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase" GENE, ELSEVIER BIOMEDICAL PRESS. AMSTERDAM, NL, Bd. 234, Nr. 1, 24. Juni 1999 (1999-06-24), Seiten 109-117, XP004176895 ISSN: 0378-1119 Zusammenfassung; Tabelle 1 ---	1-8
	--- -/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 2000 SEEGER T F ET AL: "PDE10A mRNA in situ hybridization mapping in the rodent brain: apparent co-localization with dopaminoceptive neurons." Database accession no. PREV200100096813 XP002219920 Zusammenfassung &amp; SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, Bd. 26, Nr. 1-2, 2000, Seiten Abstract No.-345.10, 30th Annual Meeting of the Society of Neuroscience; New Orleans, LA, USA; November 04-09, 2000 ISSN: 0190-5295</p> <p>-----</p>	1-8

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-8 beziehen sich auf eine Substanzgruppe, charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit bzw Eigenschaft, nämlich die Hemmung des Enzyms Phosphodiesterase 10A.

Dem Patentanspruch 1 fehlt die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem versucht wird, die Substanzen über den erstrebten Wirkmechanismus zu definieren. Dem Fachmann ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, eine erschöpfende Liste sämtlicher Substanzen mit PDE10A-inhibitorischen Eigenschaften zu erstellen, da das Enzym selbst erst vor einigen Jahren entdeckt wurde und experimentelle Untersuchungen auf der Suche nach Agonisten und Antagonisten gerade durchgeführt werden. Es ist davon auszugehen, dass bereits bekannte Substanzen sich als PDE10A-Inhibitoren erweisen werden.

Weiterhin werden in der vorliegenden Anmeldung Substanzen als PDE10A-Inhibitoren beschrieben, die als solche nicht bekannt sind. Der Fachmann würde entsprechend die in den Beispielen der vorliegenden Anmeldung dargestellten Verbindungen nicht als "PDE10A-Inhibitoren" kennen.

Somit wird eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich gemacht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die in der vorliegenden Anmeldung angegebenen Beispiele sowie bereits bekannte Inhibitoren der PDE10: IBMX, Dipyridamol, Papaverin, SCH 51866 und E4021.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/02/06309

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0457671 A	21-11-1991	IT 1239064 B	20-09-1993
		EP 0457671 A2	21-11-1991
		JP 4226918 A	17-08-1992
WO 9519173 A	20-07-1995	HU 71408 A2	28-11-1995
		AU 1544195 A	01-08-1995
		WO 9519173 A1	20-07-1995
WO 0124781 A	12-04-2001	AU 7766300 A	10-05-2001
		WO 0124781 A2	12-04-2001
		EP 1223937 A2	24-07-2002
EP 1250923 A	23-10-2002	AU 3440902 A	24-10-2002
		EP 1250923 A2	23-10-2002

THIS PAGE BLANK (USPTO)